

分担研究課題名：現行マスキリーニング体制の評価と改善
シトリン欠損症スクリーニング指標の改善に関する研究

研究分担者：沼倉 周彦（埼玉医科大学病院ゲノム医療科・准教授）

研究要旨

シトリン欠損症の新生児マスキリーニング（NBS）は、シトルリンやスレオニン/セリン比などが指標とされるが、原因遺伝子 SLC25A13 の高頻度病的バリエーションのアレル頻度から類推される患者数と比べ検出例は少ない。現行のシステムへの応用が容易なアミノ酸から新たな指標を探求したが、乳児期早期に症状を有する例でも NBS でアミノ酸の変動がないものも存在するため、アミノ酸のみでのスクリーニングシステムの改善は困難である。

A. 研究目的

新生児マスキリーニングでシトリン欠損症の検出効率を上げる新たなアミノ酸の指標を探求する。

B. 研究方法

シトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞症（NICCD）5例と胆道閉鎖症18例、一過性高ガラクトース血症など基礎疾患を有さない68例の血漿アミノ酸を比較検討した。

（倫理面への配慮）山形大学医学部倫理審査委員会で倫理審査済み（第2018-407号、第2018-453号、第2019-31号、第2019-156号、第2019-168号）

C. 研究結果

NICCD発症例と胆道閉鎖症例、基礎疾患のない例の検討では現行の指標であるシトルリンを含む複数のアミノ酸やそれらの比（Gln/Cit比など）が有意に異なり、鑑別に有用であるが、NBSで検出されないNICCD例の検討では、これらアミノ酸の変化は検出できなかった。

D. 考察

アミノ酸でNICCDと胆道閉鎖症や基礎疾患のない例との鑑別は可能だが、NBSの指標としては検出できない例があり、NBSの指標としては不十分であると考えられる。Kido

らはアミノ酸（Arg, Cit, Ile+Leu, Tyr）とアシルカルニチン（C0/C5DC）を組み合わせた指標の検出効率が良いことを報告している（共著）が、本検討と同様の理由で限界がある。台湾ではNBSの2ndラインとして原因遺伝子SLC25A13の高頻度変異を検出しており、今後の検討課題と考える。

E. 結論

アミノ酸を指標としたNBSでシトリン欠損症の検出率を上げることには限界がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kido J, Häberle J, Tanaka T, Nagao M, Wada Y, Numakura C, Bo R, Nyuzuki H, Dateki S, Maruyama S, Murayama K, Yoshida S, Nakamura K: Improved sensitivity and specificity for citrin deficiency using selected amino acids and acylcarnitines in the newborn screening. J Inherit Metab Dis. 2023 Sep 8. doi: 10.1002/jimd.12673

2. 学会発表：なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得：該当なし
2. 実用新案登録：該当なし
3. その他：該当なし